



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)

Vom 15. August 2019

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung..... | 20 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 22 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 22 |
| 2.4 | Therapiekosten | 22 |
| 3. | Bürokratiekosten | 26 |
| 4. | Verfahrensablauf | 26 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Januar 2019 hat Nivolumab die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Februar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sunitinib
oder
- Temsirolimus

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen systematische Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien vor. Basierend auf diesen kommen Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Temezolimus als Therapieoptionen in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temezolimus größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer/ MSKCC²-Score oder IMDC³-Score) zwischen Patienten mit niedrigem/mittlerem und hohem Risiko unterschieden. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer/ MSKCC-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-basierten Therapien entwickelt⁴. Da die benannten Therapieoptionen TKI umfassen, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Nivolumab in zwei Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko (intermediäres Risikoprofil) nach IMDC-Kriterien (IMDC-Score 1-2) dar.

Für Patienten mit hohem Risiko (ungünstiges Risikoprofil, IMDC-Score ≥ 3) werden auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz sowohl Temezolimus als auch Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temezolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die spanische SEOM/SOGUG-Leitlinie empfehlen für diese Patientengruppe in erster Linie den Einsatz von Temezolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an.

Die Empfehlung basiert auf einer Phase III-Studie, in welcher Patienten mit hohem Risiko untersucht wurden und für die Temezolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte. Die Risikostratifizierung basierte hier jedoch auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der anhand dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, die nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist jedoch unklar. Die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO)

² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

³ International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

⁴ Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 141-8.

benennen Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption neben Temsirolimus für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko. Unterstützend dazu liegt für Sunitinib zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden und in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass beide Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) erachtet werden.

Im August 2017 wurde der Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib sowohl für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das im Mai 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit mittlerem (IMDC-Score 1-2) oder hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 6. Dezember 2018 keinen Zusatznutzen festgestellt, da anhand der vorliegenden Studienergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib gezeigt werden konnten. Daher kommt Cabozantinib für beide Patientengruppen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

und

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor.

In die Studie wurden Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom in Stadium IV (Klassifikation gemäß AJCC⁵) eingeschlossen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von ihrem Risikoprofil gemäß IMDC-Score. Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom oder mit Karnofsky-Index < 70 % waren nicht von der Studienpopulation umfasst.

Es wurden 1096 Studienteilnehmer in einer 1:1 Randomisierung einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Nivolumab + Ipilimumab, 550 Patienten) oder dem Kontroll-Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib (546 Patienten) zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region und dem IMDC-Score zu Studienbeginn (günstig vs. intermediär vs. ungünstig, definiert als Vorliegen von 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 bis 6 Risikofaktoren gemäß IMDC-Score).

In Bezug auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil wurden hinsichtlich des intermediären Risikoprofils 334 Patienten dem Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 333 Patienten dem Sunitinib-Arm zugeordnet. Die Anzahl der Studienteilnehmer mit ungünstigem Risikoprofil umfasste 91 Patienten im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 89 Patienten im Sunitinib-Arm. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug im Nivolumab + Ipilimumab-Arm 61 Jahre und im Sunitinib-Arm 60 Jahre.

Laut des pharmazeutischen Unternehmers wurde parallel zum Verfahren der Indikationserweiterung für Nivolumab + Ipilimumab für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eine Änderung der zugelassenen Dosierung von Nivolumab bei der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) beantragt. Nach Einschätzung der EMA sind die 2 Dosierungsschemata (nicht abhängig bzw. abhängig vom Körpergewicht) im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit in der vorliegenden Indikation vergleichbar, weshalb die gewichtsunabhängige Dosierung von Nivolumab in der Erhaltungs- bzw. Monotherapie-Phase von der EMA auch für diese neue Indikation übernommen und abschließend genehmigt wurde.

Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizitäten. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsgruppen auch eine Fortführung der Studienmedikation nach Progression der Erkrankung erlaubt, sofern vom Prüfarzt ein klinischer Nutzen und die Toleranz der Substanz bestätigt wurden. Ein Behandlungswechsel war im Studienverlauf nicht möglich (Cross-over).

⁵ American Joint Committee on Cancer

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib auf Basis der Ergebnisse der ersten geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 7. August 2017 vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde mit dem Amendment 14 (13. November 2017) in der Nachbeobachtungsphase der Wechsel von Patienten des Sunitinib-Arms, die kein Sunitinib mehr erhalten, zu Nivolumab + Ipilimumab ermöglicht. Laut den vom pharmazeutischen Unternehmer im Anschluss an die mündliche Anhörung vorgelegten Informationen nahmen 13 Patienten mit intermediärem Risikoprofil und kein Patient mit ungünstigem Risikoprofil die Möglichkeit eines Behandlungswechsels wahr.

Von den Patienten mit intermediärem Risikoprofil erhielten 48 % im Nivolumab + Ipilimumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm erhielten 64 % der Patienten eine systemische Folgebehandlung, wobei Nivolumab (36 %), Axitinib (23 %) und Everolimus (11 %) die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe darstellten. Von den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bekamen 44 % im Nivolumab + Ipilimumab-Arm eine systemische Folgetherapie. Im Sunitinib-Arm waren es 49 % der Patienten, wobei Nivolumab (26 %), Axitinib (19 %) und Everolimus (11 %) am häufigsten eingesetzt wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der zweiten geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben vom 6. August 2018 und umfasst somit ca. 3 Jahre Studienlaufzeit vor der Erlaubnis des Behandlungswechsels und ca. 10 Monate Studienlaufzeit danach.

In der Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Rezidiven, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. Co-primäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrate. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach 639 Todesfällen geplant.

Daten zum Beitrag der Einzelkomponenten der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab wurden in der Studie CheckMate 214 nicht erhoben, weshalb von einigen Mitgliedern des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Bezug auf die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungserweiterung eine divergente Position formuliert wurde⁶. Vor diesem Hintergrund ist der pharmazeutische Unternehmer laut EMA verpflichtet, eine Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study, PAES) durchzuführen. Diese soll den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie in der vorliegenden Indikation weiter aufklären.

⁶ EMA. CHMP assessment report: OPDIVO/ YERVOY, 15. November 2018.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

Mortalität

Gesamtüberleben

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,70 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 0,88]; p-Wert: 0,003). Es traten 124 Ereignisse (37,1 %) im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 159 Ereignisse (47,7 %) im Sunitinib-Arm auf. Im Interventionsarm wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach insgesamt 639 Todesfällen geplant.

Auf Basis der Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Merkmale „Alter“ und „PD-L1-Status“.

In den Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Für Patienten ≥ 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm vor.

Bei separater Betrachtung des Einflusses des Merkmals „PD-L1-Status“ (</≥ 1 %, </≥ 5 %, </≥ 10 %) auf das Gesamtüberleben zeigen sich jeweils nur bei den Subgruppen mit höherem PD-L1-Level (≥ 1 %, ≥ 5 %, ≥ 10 %) statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib.

Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ und „PD-L1-Status“ wird im vorliegenden Fall trotz der beobachteten Effekte nicht vorgenommen.

Hierbei findet Berücksichtigung, dass hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „PD-L1-Status“ Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Grenzwertes verbleiben, darüber hinaus wegen der zeitlichen Dynamik sowie der heterogenen Verteilung der PD-L1-Expression während des Krankheitsverlaufes.

Ferner zeigt sich sowohl hinsichtlich des Merkmals „Alter“ als auch „PD-L1-Status“ keine Konsistenz der beim Gesamtüberleben beobachteten Effekte über weitere Endpunkte hinweg.

Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Population bewertet.

Es wird durch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab gegenüber Sunitinib eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1), oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018 basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR: 0,816 95 %-KI [0,685; 0,972]; p-Wert: 0,0217). Hinsichtlich der

medianen Zeit bis zum Ereignis zeigt sich eine absolute Differenz von 0,23 Monaten (8,18 Monate vs. 8,41 Monate). Der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm (81,7 %) höher als im Interventionsarm (71,6 %).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz (MD) aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen.

Auf der Grundlage der Mittelwertdifferenz zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib (MD: 1,03 95 %-KI [0,58; 1,47]; p-Wert: < 0,001). Die Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie von Nivolumab + Ipilimumab ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer Minimal Important Difference (MID) von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007⁷) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen

⁷ Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen.

Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Die beobachteten Unterschiede sind jedoch nicht als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab ein Vorteil gegenüber Sunitinib aufgrund einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik der Patienten.

Lebensqualität

FACT-G

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen.

Für den FACT-G Gesamtscore liegt auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib vor, was einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht (MD: 3,64 95 %-KI [2,05; 5,24]; p-Wert: $< 0,001$). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als klinisch relevant einzuschätzen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) vollständig oberhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Zusammenfassend zeigt sich somit für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil aufgrund der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR: 1,38 95 %-KI [1,11; 1,71]; p-Wert: 0,004). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines SUE liegt im Interventionsarm bei 9,13 Monaten und in dem Kontrollarm bei 20,83 Monaten. Ein SUE tritt unter der Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab folglich im Median 11,70 Monate früher als unter Sunitinib auf.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,66 95 %-KI [0,55; 0,79]; p-Wert: < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Nivolumab + Ipilimumab (4,21 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (2,14 Monate) um 2,14 Monate verlängert.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab + Ipilimumab vor (HR: 1,51 95 %-KI [1,09; 2,09]; p-Wert: 0,012).

Da zu dem Zeitpunkt des bewertungsrelevanten Datenschnittes erst 95 Ereignisse (28,5 %) im Nivolumab + Ipilimumab-Arm und 61 Ereignisse (18,5 %) im Sunitinib-Arm eingetreten waren, wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Nivolumab + Ipilimumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib.

In Detail liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei den UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Hand-Fuß-Syndrom, Epistaxis, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Hypertonie sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor.

Demgegenüber liegen u.a. statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Pruritus, Ausschlag, Myalgie und endokrine Erkrankungen vor.

Immunvermittelte UE

Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundlage von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen Vorteile und Nachteile für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib. Einem Vorteil bei dem Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. In Hinblick auf spezifische unerwünschte Ereignisse können für Nivolumab + Ipilimumab sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber Sunitinib aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe festgestellt werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber Sunitinib zu einem statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bezüglich des beobachteten Effektes auf das Gesamtüberleben bestehen aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“.

Weitere Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib können hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität festgestellt werden. Hier zeigen sich positive Effekte aufgrund einer Verringerung der krankheitsbedingten Symptomatik und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib. Dem Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile in Hinblick auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten gelangt der G-BA in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben, der krankheitsbedingten Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber den Nachteilen bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen überwiegen. Es liegt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) einen beträchtlicher Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Mortalität

Gesamtüberleben

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber einer Behandlung mit Sunitinib zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR: 0,58 95%-KI [0,41; 0,83]; p-Wert: 0,003). Die mediane Überlebenszeit wurde durch die Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab (21,45 Monate) gegenüber Sunitinib (9,72 Monate) um 11,73 Monate in relevantem Umfang verlängert.

Die Kombinationstherapie bestehend aus Nivolumab und Ipilimumab führt gegenüber Sunitinib somit zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist operationalisiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrundeliegenden Ergebnisse aus der zweiten geplanten Interimsanalyse vom 6. August 2018 basieren auf den Angaben gemäß des Prüfarztes.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR: 0,599 95 %-KI [0,433; 0,829]; p-Wert: 0,0018). Gegenüber Sunitinib wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis um 1,99 Monate verlängert (6,26 Monate vs. 4,27 Monate). Auch der Anteil der Patienten mit Ereignis war im Sunitinib-Arm mit 94,4 % höher als im Interventionsarm mit 80,2 %.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST v1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem Fragebogen FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms) erhoben. Der FKSI-DRS stellt eine Subskala des Messinstrumentes FKSI-15 dar und umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs. In der Studie CheckMate 214 war nicht die Auswertung des FKSI-15, sondern des FKSI-19 präspezifiziert. Der FKSI-19 stellt eine um vier Fragen erweiterte Version des FKSI-15 dar, wobei die Kriterien zur Auswahl der zusätzlichen Fragen nicht beschrieben und die Reliabilität dieser Items nicht untersucht wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die primären Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zum FKS-DRS in Form der Mittelwertdifferenz aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) herangezogen.

Für die Mittelwertdifferenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 2 bzw. ≥ 3 Punkten vorgelegt. Gleichwohl Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer

zusätzlich vorgelegten Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen, da die MID nicht validiert ist und die Auswertung des FKSI-15 bzw. FKS-DRS nicht präspezifiziert war.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer als primäre Analyse eine a priori geplante Auswertung der Mittelwertdifferenz aus einer MMRM-Analyse vor. Zudem wurden zusätzlich post hoc durchgeführte Sensitivitätsuntersuchungen zu der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in Form von Responderanalysen mit einer MID von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007⁷) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-Performance Status und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung der Mittelwertdifferenz anhand der MMRM-Analysen herangezogen. Hierbei zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab weder Vorteile noch Nachteile im Vergleich zu Sunitinib.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G erhoben. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche wiederum den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) zugeordnet sind. Neben den Auswertungen zu dem Gesamtscore legte der pharmazeutische Unternehmer auch die Scores zu den Subskalen vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-G Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-G werden daher nur ergänzend dargestellt. Die Auswertungen basieren auf der Mittelwertdifferenz anhand von MMRM-Analysen.

Für den FACT-G Gesamtscore zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu dem krankheitsspezifischen Messinstrument FKSI-15 vor, welche wiederum auf dem FKSI-19 basieren. Die Auswertungen zum FKSI-15 waren nicht präspezifiziert. Die durch den FKSI-15 erfasste krankheitsbedingte Symptomatik von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs wird anhand der Subskala FKSI-DRS erhoben

und findet in der Endpunktkategorie Morbidität Berücksichtigung. Die über den FKSI-DRS hinausgehenden Fragen des FKSI-15 sind wiederum nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend zu betrachten. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte wird der FKSI-15 daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Lebensqualität herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib weder Vor- noch Nachteile in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Analysen zur Zeit bis zum 1. Auftreten vorgelegt und angegeben, dass in der Auswertung für diesen Endpunkt generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wird. Eine derartige Operationalisierung kann zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer klarstellend erläutert, dass in den im Dossier für die Nutzenbewertung vorliegenden Ereigniszeitanalysen jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3 oder 4 berücksichtigt wurde. Eine derartige Operationalisierung wird als sachgerecht erachtet, weshalb für die Ereigniszeitanalysen herangezogen werden.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Sunitinib (HR: 0,57 95 %-KI [0,41; 0,81]; p-Wert: 0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) ist unter Nivolumab + Ipilimumab (2,76 Monate) im Vergleich zu Sunitinib (1,35 Monate) um 1,41 Monate verlängert.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre). In der Subgruppenanalyse zeigt sich hierbei zwischen den Behandlungsarmen nur für Patienten ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre sowie ≥ 75 Jahre jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab. Für Patienten < 65 Jahre liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vor.

Es zeigt sich keine Konsistenz der Effekte über weitere Endpunkte hinweg.

Insgesamt wird daher der Zusatznutzen für den Endpunkt schwere UE auf der Grundlage einer gemeinsamen Population bewertet.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung lediglich Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Ereignissen auf der Ebene von Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) für häufige UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegt. Auf dieser Grundlage wurden von IQWiG in der Dossierbewertung eigene Berechnungen zu den jeweiligen relativen Risiken vorgenommen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen zu den häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgereicht worden. Diese werden in der vorliegenden Bewertungssituation aufgrund der Unterschiede in den medianen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als eine geeignetere Form der Auswertung angesehen und herangezogen.

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigen sich für Nivolumab + Ipilimumab Vorteile und Nachteile gegenüber Sunitinib.

In Detail liegen statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei den UE Stomatitis, Schleimhautentzündung Epistaxis, Hand-Fuß-Syndrom, Geschmacksstörung, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hypothyreose, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Thrombozytopenie und Hypertonie vor.

Demgegenüber liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib für die UE Fieber und Pruritus vor.

Immunvermittelte UE

Die in der Studie CheckMate 214 vorgenommene Operationalisierung des Endpunktes, wonach immunvermittelte UE auf der Grundlage von selektierten UE und der Gabe immunmodulierender Medikamente zur Immunsuppression erfasst wurden, stellt nicht sicher, dass alle immunvermittelten UE durch den Endpunkt abgebildet werden. In der Folge werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu dem Endpunkt Immunvermittelte UE als nicht verwertbar angesehen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen einen Vorteil für die Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu Sunitinib aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Nivolumab + Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Der Bewertung basiert auf der Studie CheckMate 214, in der die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber Sunitinib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die mediane Verlängerung um 11,73 Monaten wird als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung beurteilt.

Hinsichtlich der weiteren Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität lässt sich für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich für die Kombinationstherapie ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4). Für spezifische unerwünschte Ereignisse können sowohl Vorteile als auch Nachteile für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Vorteil bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 214 wurde Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in einem neuen Anwendungsgebiet:

„OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert“

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

und

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber Sunitinib zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben. Unsicherheiten bestehen bezüglich des beobachteten Effektes aufgrund von Effektmodifikationen durch die Merkmale „PD-L1-Status“ und „Alter“.

Weitere Vorteile der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib zeigen sich in einer Verringerung der krankheitsbedingten Symptomatik und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei den Nebenwirkungen liegen sowohl positive als auch negative Effekte der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib vor. Dem Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) stehen Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen gegenüber. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Vorteile gegenüber den Nachteilen überwiegen.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Sunitinib
oder
- Temsirolimus

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie CheckMate 214 (CA209-214) vor, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wurde.

Die Studie CheckMate 214 wurde angesichts des Überlegenheitsnachweises von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib vorzeitig beendet und befindet sich gegenwärtig in der Nachbeobachtungsphase.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führt gegenüber Sunitinib zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Weder in der Endpunktkategorie Morbidität noch Lebensqualität zeigt sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib ein Vorteil oder ein Nachteil.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für die Kombinationstherapie ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von positiven Effekten bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) feststellen. Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigen sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowohl Vorteile als auch Nachteile gegenüber Sunitinib.

Insgesamt stehen der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Vorteil bei den Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib keine Nachteile bei der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere aufgrund des Vorgehens zur Ableitung der Risikoverteilung. Demnach werden in den herangezogenen Publikationen für die Bestimmung der Anteilswerte der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil unterschiedliche Anteile, insbesondere für die Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil, berichtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu OPDIVO® (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss durch auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für Ärzte sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen. Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, müssen über die Risiken einer Therapie mit Nivolumab informiert werden.

In der Studie CheckMate 214 (CA209-214) wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|---|---|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i> | | | | |
| Initiale Behandlung | | | | |
| Nivolumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 | 1 | 4 |
| Ipilimumab | | | | |
| Folgebehandlung | | | | |
| Nivolumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung) | 20 | 1 | 20 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung) | 10 | 1 | 10 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) | | | | |
| <i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i> | | | | |
| Bevacizumab | 1 x alle 2 Wochen | 26 | 1 | 26 |
| Interferon alfa-2a | 3 x wöchentlich | 156 | 1 | 156 |
| <i>Monotherapien</i> | | | | |
| Pazopanib | 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Sunitinib | 28 x pro 42-Tage Zyklus | 8 | 28 | 224 |
| b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) | | | | |
| Temsirolimus | 1 x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |
| Sunitinib | 28 x pro 42-Tage Zyklus | 8 | 28 | 224 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg)⁸.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</i> | | | | | |
| Initiale Behandlung | | | | | |
| Nivolumab | 3 mg/kg KG | 231 mg | 2 x 100 mg 1 x 40 mg | 4 | 8 x 100 mg 4 x 40 mg |
| Ipilimumab | 1 mg/kg KG | 77 mg | 2 x 50 mg | 4 | 8 x 50 mg |
| Folgebehandlung | | | | | |
| Nivolumab | 240 mg | 240 mg | 2 x 100 mg 1 x 40 mg | 20 | 40 x 100 mg 20 x 40 mg |
| | oder | | | | |
| | 480 mg | 480 mg | 4 x 100 mg 2 x 40 mg | 10 | 40 x 100 mg 20 x 40 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) | | | | | |
| <i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i> | | | | | |
| Bevacizumab | 10 mg/kg KG | 770 mg | 2 x 400 mg | 26 | 52 x 400 mg |
| Interferon alfa-2a | 9 Mio. I.E. | 9 Mio. I.E. | 1 x 9 Mio. I.E. | 156 | 156 x 9 Mio. I.E. |
| Monotherapien | | | | | |
| Pazopanib | 800 mg | 800 mg | 2 x 400 mg | 365 | 730 x 400 mg |
| Sunitinib | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 224 | 224 x 50 mg |
| b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) | | | | | |
| Temsirolimus | 25 mg | 25 mg | 1 x 30 mg | 52 | 52 x 30 mg |
| Sunitinib | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 224 | 224 x 50 mg |

⁸ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nivolumab | 1 DFL, 40 mg | 523,06 € | 1,77 € | 28,35 € | 492,94 € |
| Nivolumab | 1 DFL, 100 mg | 1.291,17 € | 1,77 € | 70,88 € | 1.218,52 € |
| Ipilimumab | 1 DFL, 50 mg | 3.811,46 € | 1,77 € | 214,40 € | 3.595,29 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i> | | | | | |
| Bevacizumab | 1 IFK, 400 mg | 1.689,80 € | 1,77 € | 93,23 € | 1.594,80 € |
| Interferon alfa-2a | 30 FER, 9 Mio. I.E. | 3.153,33 € | 1,77 € | 176,81 € | 2.974,75 € |
| Monotherapien | | | | | |
| Pazopanib | 60 FTA, 400 mg | 4.740,67 € | 1,77 € | 267,47 € | 4.471,43 € |
| Sunitinib | 30 HKP, 50 mg | 7.214,01 € | 1,77 € | 408,72 € | 6.803,52 € |
| Temsirolimus | 1 IFK, 30 mg | 1.182,80 € | 1,77 € | 64,88 € | 1.116,15 € |
| Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritzen, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 4. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. Juni 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 19. Juli 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Februar 2018 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Dezember 2018 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 18. Juni 2019 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Juni 2019 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 3. Juli 2019 17. Juli 2019 31. Juli 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. August 2019 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 15. August 2019 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken